Münster 1935 No 104 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und Scillaren auf den Sauerstoffverbrauch überlebenden Gewebes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Margot Krüger
Zahnärztin
aus Bischwitz ü/Oder (Schlesien)

1935
Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern

und meiner lieben Schwester Ilse gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0163

Die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und Scillaren auf den Sauerstoffverbrauch überlebenden Gewebes.

Aus unveröffentlichten Arbeiten des Pharmakologischen Instituts Münster, die sich mit dem Zusammenwirken zweier Gifte beschäftigen, geht hervor, daß jede einzelne Kombination und jedes Einzelmischungsverhältnis für sich untersucht werden muß und daß es nicht möglich ist, etwa aus den bekannten Wirkungen der beiden Gifte für sich allein durch Summierung oder Subtraktion den Erfolg der gleichzeitigen Einwirkung vorauszusagen.

Bei den folgenden Arbeiten handelt es sich um die gleichzeitige Einwirkung von Coffein mit verschiedenen Digitalisglykosiden. Es hatte sich nämlich im Auswertungsversuch mit der Katze gezeigt, daß die Giftwirkung des Strophantins und des Digipurats bei Vorbehandlung mit größeren Coffeingaben verstärkt und durch kleinere Coffeingaben abgeschwächt wird. [1])

Anders verhält sich die Scillarenwirkung. Am intakten Tier steigern sowohl kleine als große Coffeingaben stets die Scillarengiftigkeit. Die Beobachtungen am lebenden Tier bei intravenöser Injektion der Digitalisstoffe wurden ergänzt durch Untersuchungen, die die Beeinflussung der Milchsäurebildung überlebenden Gewebes unter der Einwirkung von Coffein mit den verschiedenen Digitalisstoffen zum Gegenstand hatten. Dabei hatte sich zeigen lassen, daß an einer Reihe von anaeroben Abbauvorgängen des Kohlenhydratstoffwechsels sich Digipurat und Strophantin einerseits und Scillaren andererseits in der Kombination mit verschiedenen Coffeingaben in ähnlicher Weise unterscheiden wie bei der Einwirkung am Tier. Es war daraus zu schließen, daß die Verschiedenheit der Wirkungen am Tier darauf zurückzuführen ist, daß auch die Einwirkung auf die Stoffwechselvorgänge bei den verschiedenen Kombinationen der Digitalisglykoside mit Coffein sich entsprechend anders verhalten. Bei

[1]) Literatur bei Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

Scillaren wurde die Hemmung der Milchsäurebildung durch toxische Gaben sehr erheblich verstärkt, sowohl durch Zusatz von hohen als auch von niederen Coffeinkonzentrationen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, in der gleichen Weise die Kombinationswirkung von Scillaren und Coffein auf den Sauerstoffverbrauch zu untersuchen. Die angewandte Methode war die im Institut übliche (Gewebsbrei, Warburg'sche Apparatur, Barcroft-Manometer). Die Versuchsanordnung war die folgende: es kamen Herz, Leber und Muskel vom Rind zur Untersuchung. Die Herzmuskulatur wurde bei Zusatz von Glukose untersucht (Versuchsreihe I), die Leber ohne Zusatz (Versuchsreihe II), die Muskulatur ohne Zusatz (Versuchsreihe III) und mit Glykogenzusatz (Versuchsreihe IV).

Versuchsreihe I.

Versuche am Herzen.

In Tabelle 1 sind Versuche zusammengestellt, die die Einwirkung von Coffein und Scillaren auf den Zuckerabbau durch den Herzmuskel vom Rind zeigen. Beiden Stoffen gemeinsam ist,

Tabelle 1

Herz (Rind): Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.				O_2 % vom Kontrollvers.				
	1	2	3	4	1	2	3	4	Mittel
Kontrollversuch	500	388	342	456	100	100	100	100	100
Coffein 1.10^{-8}	427	362	316	360	85	94	93	79	88
1.10^{-7}	420	354	314	360	84	91	92	79	87
1.10^{-6}	456	376	326	374	91	97	96	82	92
1.10^{-5}	470	380	328	428	94	98	96	94	96
1.10^{-4}	534	453	411	475	107	117	120	104	112
1.10^{-3}	458	369	322	418	91	95	94	92	93
Kontrollversuch	316	437	415	494	100	100	100	100	100
Scillaren 2.10^{-10}	310	420	406	470	98	96	96	95	96
2.10^{-9}	298	414	354	460	94	95	84	93	92
2.10^{-8}	294	390	350	450	93	89	82	91	89
2.10^{-7}	308	474	416	506	97	108	98	103	102
2.10^{-6}	376	497	440	561	119	114	104	114	113

daß sie in stärkeren Verdünnungsgraden die Sauerstoffaufnahme des Gewebes verschlechtern. Die stärkste Hemmung sehen wir unter der Coffeinwirkung bei einer Konzentration von 1.10^{-7} und unter der Scillarenwirkung bei einer Konzentration von 2.10^{-8}. Die hemmende Wirkung des Coffeins läßt mit ansteigender Konzentration allmählich nach und schlägt bei einer Verdünnung von 1.10^{-4} in eine Förderung um, die im allgemeinen nicht sehr stark ist. Ein gleiches Verhalten sehen wir bei Scillaren, das Maximum der Förderung liegt hier bei der Konzentration 2.10^{-6} und ist von der gleichen Größenordnung wie beim Coffein. Die Coffeinwirkung und die Scillarenwirkung stimmen also weitgehend überein.

Nachdem die Wirkungsweise der beiden Stoffe für sich allein auf den Zuckerabbau im Herzmuskel geklärt war, wurde in den folgenden Versuchen (Tabelle 2—4) die Wirkung der beiden Gifte bei gleichzeitiger Anwendung untersucht. Da die Gewebe von verschiedenen Tieren starke individuelle Schwankungen in der Reaktion auf Gifte aufweisen, wurden die Versuche der gleichen Versuchsserie immer am Gewebe derselben Tiere angestellt. Es wurde zunächst die Wirkungskurve von Coffein bzw. Scillaren aufgestellt. Sodann wurden die gleichen Konzentrationen des einen Giftes mit der maximal hemmenden Konzentration des anderen Giftes kombiniert, sodann mit der maximal fördernden Konzentration.

Es zeigte sich, daß hohe Scillarengaben in Kombination mit Coffein umgekehrt wirken wie kleine Scillarendosen. Der hemmende Einfluß von Scillaren bei der Konzentration 2.10^{-8} auf die Sauerstoffatmung wird durch Coffein vollkommen ausgeglichen. Die Sauerstoffaufnahme erreicht nicht nur die Werte des Kontrollversuches ohne Zusatz der Gifte, sondern ist darüber hinaus erheblich gesteigert, selbst dann, wenn man bei einer Addition der Wirkungen eine Hemmung erwarten sollte. Die höchsten Werte für die Sauerstoffzehrung sehen wir bei einer Kombination von Scillaren 2.10^{-8} und Coffein 1.10^{-5}. Nehmen wir 0,5 mg Scillaren und 0,1 g Coffein als therapeutische Dosis für den erwachsenen Menschen an, so würde sich bei gleichmäßiger Verteilung im Körper bei 50 kg Weichteilen eine Scillarenkonzentration von 1.10^{-8} bzw. eine Coffeinkonzentration von 2.10^{-6} einstellen. Die stärkste Oxydationssteigerung finden wir in unseren Versuchen bei 2.10^{-8} Scillaren und 1.10^{-5} Coffein, die stärkste Wirkung auf die Glukoseoxydation fällt also annähernd mit den errechneten therapeutischen Dosen zusammen.

Tabelle 2

Herz (Rind): Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)
Kontrollversuch	388	100	—			
Coffein 1.10^{-8}	362	94	—			
1.10^{-7}	354	91	—			
1.10^{-6}	376	97	—			
1.10^{-5}	380	98	—			
1.10^{-4}	453	117	—			
1.10^{-3}	369	95	—			
Kontrollversuch	314	100	100	324	100	100
Scillaren 2.10^{-8}	289	92	—	278	86	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	350	111	93	350	108	90
„ + „ 1.10^{-7}	325	104	92	326	101	89
„ + „ 1.10^{-6}	370	118	95	376	116	92
„ + „ 1.10^{-5}	407	129	95	405	125	92
„ + „ 1.10^{-4}	394	125	105	396	122	102
Kontrollversuch	350	110	100	302	100	100
Scillaren 2.10^{-6}	407	116	—	348	115	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	339	97	105	294	98	105
„ + „ 1.10^{-7}	314	90	104	282	93	103
„ + „ 1.10^{-6}	334	96	107	291	97	106
„ + „ 1.10^{-5}	373	106	107	314	104	107
„ + „ 1.10^{-4}	364	104	117	305	101	116

Höhere Scillarengaben von 2.10^{-6}, die mit dem Leben des Menschen nicht mehr vereinbar sind und die für sich allein den Sauerstoff steigern, wirken in Kombination mit Coffein verschlechternd auf die Sauerstoffaufnahme. Die Oxydationssteigerung des Scillarens in der Konzentration 2.10^{-6} wird durch selbst sehr niedrige Coffeingaben völlig unterdrückt. Die Sauerstoffwerte bei kombinierter Anwendung der beiden Gifte bleiben stets hinter den Sauerstoffwerten zurück, die bei additiver Wirkung der beiden Gifte sich ergeben würden.

Besonders auffällig ist, daß die höchsten Sauerstoffwerte bei der gleichzeitigen Anwendung von Coffein- und Scillarengaben auftreten, die für sich allein die Sauerstoffaufnahme hemmen.

Tabelle 3

Herz (Rind): Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g und Std.	0_2: % vom Kontrollversuch	
		(gefunden)	(theoretisch)
Kontrollversuch	342	100	—
Coffein 1.10^{-8}	316	93	—
1.10^{-7}	314	92	—
1.10^{-6}	326	96	—
1.10^{-5}	328	96	—
1.10^{-4}	411	120	—
1.10^{-3}	322	94	—
Kontrollversuch	360	100	100
Scillaren 2.10^{-8}	322	90	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	382	106	92
„ + „ 1.10^{-7}	364	101	91
„ + „ 1.10^{-6}	396	110	94
„ + „ 1.10^{-5}	438	121	94
„ + „ 1.10^{-4}	415	115	104
Kontrollversuch	416	100	100
Scillaren 2.10^{-6}	462	111	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	400	96	102
„ + „ 1.10^{-7}	374	90	102
„ + „ 1.10^{-6}	404	97	104
„ + „ 1.10^{-5}	448	108	104
„ + „ 1.10^{-4}	436	105	116

So beträgt in Versuch 1 Tabelle 2 die Sauerstoffzehrung durch Coffein 1.10^{-5} und Scillaren 2.10^{-8} 12 % vom Kontrollversuch, bei Scillaren allein 92 % und bei Coffein allein 98 %, sodaß man bei einer reinen Addition der Wirkungen eine Sauerstoffaufnahme von 95 % des Kontrollversuchs erwarten sollte. Andererseits hat die Scillarenkonzentration 2.10^{-6} die Sauerstoffaufnahme um 15 % gegenüber dem Kontrollversuch gesteigert, Coffein 1.10^{-4} um 17 %; man sollte also bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Stoffe eine Steigerung von 16 % erwarten. Statt dessen ist die Sauerstoffaufnahme völlig unbeeinflußt geblieben, d. h., die oxydationssteigernde Wirkung der beiden Stoffe hat sich gegenseitig aufgehoben.

Die gleichen Gesetzmäßigkeiten kehren wieder, wenn hohe und niedrige Coffeinkonzentrationen mit Scillaren kombiniert werden (Tabelle 4). Die oxydationsverzögernde Wirkung einer Coffeinkonzentration von 1.10^{-7}, die über 20 % ausmacht, wird bereits von sehr starken Verdünnungen von Scillaren völlig ausgeglichen. Bei Steigerung der Scillarendosis gehen die Sauerstoffwerte immer mehr in die Höhe bis zu einem Maximum bei 2.10^{-7} Scillaren. Die Sauerstoffwerte liegen hier 22 % über denen des Kontrollversuchs, während man eine Hemmung der Sauerstoffaufnahme um 11 % bei additiver Wirkung hätte erwarten müssen. Die Kombination von Coffeingaben mit wechselnden Scillarengaben gibt eine Gesamtwirkung, wie sie annähernd der Summe der Einzelwirkungen entspricht. Niedrige Gaben von Scillaren heben die oxydationssteigernde Wirkung des Coffeins auf und steigern sie in den höheren Konzentrationen nicht weiter.

Tabelle 4

Herz (Rind): Glukosezusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)
Kontrollversuch	415	100	—			
Scillaren 2.10^{-10}	406	98	—			
2.10^{-9}	354	86	—			
2.10^{-8}	350	84	—			
2.10^{-7}	416	100	—			
2.10^{-6}	440	106	—			
Kontrollversuch	368	100	100	328	100	100
Coffein 1.10^{-7}	284	77	—	250	76	—
„ + Scillaren 2.10^{-10}	379	103	88	351	107	87
„ + „ 2.10^{-9}	370	101	82	324	99	81
„ + „ 2.10^{-8}	395	107	81	340	103	80
„ + „ 2.10^{-7}	450	122	89	384	117	88
„ + „ 2.10^{-6}	430	117	92	368	112	91
Kontrollvetsuch	358	100	100	322	100	100
Coffein 1.10^{-4}	386	108	—	376	117	—
„ + Scillaren 2.10^{-10}	352	98	103	325	101	108
„ + „ 2.10^{-9}	338	95	97	308	96	102
„ + „ 2.10^{-8}	368	103	96	336	104	101
„ + „ 2.10^{-7}	396	111	104	370	115	109
„ + „ 2.10^{-6}	388	108	107	351	109	112

Versuchsreihe II:

Versuche an der Leber.

Die Oxydationsvorgänge in der Leber unterscheiden sich von denen in anderen Organen, indem hier die Oxydation der Kohlehydrate zurücktritt. Die Leber baut das Glykogen leicht zu Glukose ab, die aber durch Lebergewebe nur in geringem Umfang verbrannt wird. Die Sauerstoffatmung der Leber wird vor allem durch Nichtkohlehydrate aufrecht erhalten, durch Phosphatide, Aminosäuren und andere Verbindungen.

Aus Tabelle 5 geht hervor, daß die Sauerstoffatmung von Lebergewebe durch Coffein mit Ausnahme der Konzentrationen 1.10^{-6} und 1.10^{-7} gesteigert wird, und zwar wesentlich stärker als die Glukoseoxydation durch Herzmuskel. Die Konzentration von 1.10^{-8} ist wirkungslos, während beim Herzen eine starke Hemmung der Sauerstoffaufnahme erfolgt. Die Coffeinkonzentrationen 1.10^{-3} — 1.10^{-5}, die den Glukoseabbau durch Herzmuskel herabsetzen, steigern die Leberatmung erheblich. Die Scillarenwirkung, die beim Herzen der Coffeinwirkung entspricht, ist bei Herz und Leber gleich, vielleicht mit der Einschränkung, daß die Hemmungen der mittleren Konzentrationen bei Leber nur soeben angedeutet sind und innerhalb der Fehlergrenzen der Methode fallen.

Tabelle 5

Leber (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.				O_2 % vom Kontrollvers.				
	1	2	3	4	1	2	3	4	Mittel
Kontrollversuch	296	322	240	256	100	100	100	100	100
Coffein 1.10^{-3}	332	316	233	264	112	98	97	102	102
1.10^{-4}	282	300	221	238	95	93	92	93	93
1.10^{-5}	284	312	224	248	96	97	94	97	96
1.10^{-6}	338	350	268	298	114	109	112	116	113
1.10^{-7}	369	384	300	326	124	119	125	127	124
1.10^{-8}	346	372	290	312	117	116	121	122	119
Kontrollversuch	481	325	190	—	100	100	100	—	100
Scillaren 2.10^{-10}	499	328	192	—	103	101	101	—	102
2.10^{-9}	476	308	186	—	99	95	98	—	97
2.10^{-8}	465	302	184	—	97	93	97	—	96
2.10^{-7}	516	338	196	—	108	104	103	—	105
2.10^{-6}	539	380	236	—	112	117	124	—	118

Bei gleichzeitiger Anwendung von Scillaren und Coffein ist in allen Fällen die Sauerstoffaufnahme gegenüber dem Kontrollversuch ohne Zusatz der Gifte gesteigert. Das gilt auch für alle die Fälle, in denen bei reiner Addition der Wirkungen eine Hemmung der Sauerstoffzehrung zu erwarten gewesen wäre. Die stärkste oxydationssteigernde Wirkung sehen wir, wie auch beim Herzmuskel, bei der Kombination von 2.10^{-8} Scillaren und 1.10^{-5} Coffein. Das Lebergewebe hat in Versuch 1 der Tabelle 6 58 % Sauerstoff mehr aufgenommen als im Kontrollversuch.

Tabelle 6

Leber (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnuug	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)
Kontrollversuch	256	100	—			
Coffein 1.10^{-8}	262	102	—			
1.10^{-7}	238	93	—			
1.10^{-6}	248	97	—			
1.10^{-5}	298	116	—			
1.10^{-4}	326	127	—			
1.10^{-3}	312	122	—			
Kontrollversuch	342	100	100	232	100	100
Scillaren 2.10^{-8}	298	87	—	212	92	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	354	104	95	240	104	97
„ + „ 1.10^{-7}	350	103	90	236	102	93
„ + „ 1.10^{-6}	432	126	92	270	116	95
„ + „ 1.10^{-5}	539	158	102	352	152	104
„ + „ 1.10^{-4}	516	151	107	312	154	110
Kontrollversuch	269	100	100	222	100	100
Scillaren 2.10^{-6}	338	126	—	252	114	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	278	103	114	226	102	108
„ + „ 1.10^{-7}	284	106	110	224	101	104
„ + „ 1.10^{-6}	328	122	112	274	123	106
„ + „ 1.10^{-5}	356	132	121	306	138	115
„ + „ 1.10^{-4}	328	122	127	296	134	121

Das Scillaren allein hat die Sauerstoffaufnahme um 13 % gesenkt, das Coffein dagegen um 16 % gesteigert, sodaß bei reiner Addition eine Oxydationssteigerung von 2 % auftreten müßte. Lediglich bei der Kombination von hohen Scillarengaben mit

niedrigen Coffeingaben bleiben die Sauerstoffwerte hinter denen bei additiver Wirkung zurück; in Kombination mit hohen Coffeingaben sind sie dagegen gesteigert. Die günstigste Wirkung sehen wir bei der Verbindung von niedrigen Scillarengaben mit relativ hohen Coffeindosen, von Coffeinmengen, wie sie therapeutisch keine Verwendung finden. Wirken niedrige Coffeingaben mit ansteigenden Scillarengaben zusammen, so zeigt sich auch hier der sich gegenseitig verbessernde Einfluß der beiden Gifte. Das gleiche gilt auch für die Kombination von hohen Coffeingaben mit Scillaren, mit Ausnahme der Scillarenkonzentration 2.10^{-9}.

Tabelle 7
Leber (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	(theor.)	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	(theor.)
Kontrollversuch	190	100	—			
Scillaren 2.10^{-10}	192	101	—			
2.10^{-9}	186	98	—			
2.10^{-8}	184	97	—			
2.10^{-7}	196	103	—			
2.10^{-6}	236	124	—			
Kontrollversuch	230	100	100	224	100	100
Coffein 1.10^{-7}	216	94	—	198	89	—
„ + Scillaren 2.10^{-10}	252	109	98	258	115	95
„ + „ 2.10^{-9}	248	108	96	249	111	94
„ + „ 2.10^{-8}	288	125	96	286	127	93
„ + „ 2.10^{-7}	311	135	99	305	136	96
„ + „ 2.10^{-6}	316	137	109	316	141	107
Kontrollversuch	289	100	100	307	100	100
Coffein 1.10^{-4}	350	121	—	328	107	—
„ + Scillaren 2.10^{-10}	398	138	111	312	101	104
„ + „ 2.10^{-9}	293	101	110	307	100	103
„ + „ 2.10^{-8}	348	120	109	348	113	102
„ + „ 2.10^{-7}	377	130	112	379	123	105
„ + „ 2.10^{-6}	372	128	123	372	121	116

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Sauerstoffzehrung der Leber sowie die des Herzens auf Gifte, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von zwei Giften, etwas verschieden voneinander reagieren, wenn auch die allgemeinen Gesetzmäßigkeiten bei beiden Organen wiederkehren.

Versuchsreihe III:

Versuche am Muskel.

Bei den folgenden Versuchsserien wurde das Verhalten des Sauerstoffaufnahmevermögens der Skelettmuskulatur bei der Einwirkung der beiden Herzmittel geprüft.

Tabelle 8

Muskel (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.			O_2 % vom Kontrollvers.			
	1	2	3	1	2	3	Mittel
Kontrollversuch	195	336	—	100	100	—	100
Coffein 1.10^{-3}	190	308	—	98	92	—	95
1.10^{-4}	168	293	—	87	88	—	88
1.10^{-5}	171	340	—	88	101	—	95
1.10^{-6}	216	350	—	111	104	—	108
1.10^{-7}	250	395	—	128	118	—	123
1.10^{-8}	220	348	—	113	104	—	109
Kontrollversuch	202	214	346	100	100	100	100
Scillaren 2.10^{-10}	204	200	348	101	94	100	98
2.10^{-9}	202	185	328	100	87	95	94
2.10^{-8}	184	180	324	91	84	94	90
2.10^{-7}	216	216	384	107	101	111	106
2.10^{-6}	260	285	414	129	133	120	127

Wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist, regen beide Verbindungen in den höheren, von uns angewendeten Konzentrationen die Sauerstoffatmung im Skelettmuskelgewebe an. Sehr starke Verdünnungen sind wirkungslos, mittlere Konzentrationen dagegen vermindern die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes. Die niedrigsten Sauerstoffwerte finden wir bei einer Coffeinkonzentration von 1.10^{-7} und einer Scillarenkonzentration von 2.10^{-8}. Die Hemmungen sind nicht sehr stark, sie übersteigen kaum 10 % gegenüber dem Kontrollversuch. Die höchsten Sauerstoffwerte treten bei einer Coffeinkonzentration von 1.10^{-4} und einer Scillarenkonzentration von 2.10^{-6} auf. Coffein und Scillaren sind hier in ihrer Wirkung ungefähr gleichwertig. Die prozentualen Ausschläge sind beim Skelettmuskel erheblich höher als beim

Herzmuskel. Das Maximum der Steigerung tritt in den drei untersuchten Organen: Skelettmuskel, Herzmuskel und Leber, in denselben Konzentrationen auf, gleichfalls das Maximum der Hemmung. Die Sauerstoffatmung dieser drei Organe verhält sich den Giften gegenüber qualitativ annähernd gleich.

Die Ergebnisse der Muskelversuche ohne Zusatz von Brennstoffen (Tabelle 9—10) entsprechen völlig den Befunden an Lebergewebe. Die Hemmung der Leberatmung durch Scillaren (2.10^{-8}) wird durch Coffein selbst in verdünntester Lösung völlig ausgeglichen, auch dann, wenn das Coffein für sich die Muskelatmung verschlechtert. Mit ansteigender Coffeinkonzentration gehen die Sauerstoffwerte immer mehr in die Höhe, bis zu einem Maximum bei 1.10^{-5} Coffein. Die starke oxydationssteigernde Wirkung des Scillarens bei einer Konzentration von 2.10^{-6}

Tabelle 9

Muskel (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)
Kontrollversuch	336	100	—			
Coffein 1.10^{-8}	308	92	—			
1.10^{-7}	293	88	—			
1.10^{-6}	340	101	—			
1.10^{-5}	350	104	—			
1.10^{-4}	395	117	—			
1.10^{-3}	348	103	—			
Kontrollversuch	244	100	100	228	100	100
Scillaren 2.10^{-8}	210	86	—	198	87	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	251	103	89	228	100	90
„ + „ 1.10^{-7}	254	104	87	232	102	88
„ + „ 1.10^{-6}	298	122	94	290	127	94
„ + „ 1.10^{-5}	322	132	95	312	137	96
„ + „ 1.10^{-4}	310	127	102	296	130	102
Kontrollversuch	210	100	100	183	100	100
Scillaren 2.10^{-6}	268	128	—	250	137	—
„ + Coffein 1.10^{-8}	205	98	110	181	100	115
„ + „ 1.10^{-7}	200	95	108	200	109	113
„ + „ 1.10^{-6}	254	121	115	238	130	119
„ + „ 1.10^{-5}	277	132	116	267	146	121
„ + „ 1.10^{-4}	262	125	123	260	142	127

wird durch Coffein in stärkerer Verdünnung vollkommen aufgehoben. Die Kombination von Scillaren 2.10^{-6} mit höherer Coffeinkonzentration verhält sich umgekehrt wie die mit niederer Coffeinkonzentration. Die Werte für die Sauerstoffzehrung liegen hier wesentlich höher, als man bei reiner additiver Wirkung der beiden Verbindungen erwarten könnte. Der Skelettmuskel ohne Zusatz reagiert hier also grundsätzlich anders wie der Herzmuskel bei Glukosezusatz.

Tabelle 10

Muskel (Rind): ohne Zusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)	cmm O_2 pro g u. Std.	O_2: % vom Kontrollversuch (gef.)	O_2: % vom Kontrollversuch (theor.)
Kontrollversuch	346	100	—			
Scillaren 2.10^{-10}	348	101	—			
2.10^{-9}	328	95	—			
2.10^{-8}	324	94	—			
2.10^{-7}	384	111	—			
2.10^{-6}	414	120	—			
Kontrollversuch	331	100	100	304	100	100
Coffein 1.10^{-7}	278	84	—	262	86	—
„ + Scillaren 2.10^{-10}	348	105	93	308	101	94
„ + „ 2.10^{-9}	315	95	90	291	96	91
„ + „ 2.10^{-8}	368	108	89	322	106	90
„ + „ 2.10^{-7}	406	123	98	378	124	99
„ + „ 2.10^{-6}	382	115	102	326	113	103
Kontrollversuch	166	100	100	146	100	100
Coffein 1.10^{-4}	222	134	—	200	137	—
„ + Scillaren 2.10^{-10}	164	99	128	151	103	129
„ + „ 2.10^{-9}	153	92	115	138	95	126
„ + „ 2.10^{-8}	180	109	114	164	112	126
„ + „ 2.10^{-7}	224	135	123	208	143	124
„ + „ 2.10^{-6}	212	128	127	178	122	129

Lassen wir gleichzeitig mit gleichbleibenden Coffeinkonzentrationen wechselnde Verdünnungen von Scillaren einwirken, so zeigt sich, daß die Oxydationshemmung durch niedrige Coffeingaben (1.10^{-7}) durch Scillaren aufgehoben wird. Die Sauerstoffwerte liegen in allen Fällen höher als bei additiver Wirkung der beiden Gifte.

In der gleichen Weise wie die durch Scillaren 2.10^{-6} bewirkte Steigerung der Muskelatmung durch niedrige Coffeinkonzentrationen verschwindet, so wird auch umgekehrt die gesteigerte Muskelatmung unter der Coffeinwirkung 1.10^{-4} durch niedrige Scillarenkonzentrationen wieder vollkommen ausgeglichen, während man in beiden Fällen bei reiner Addition der Wirkungen eine Steigerung hätte fordern müssen. Bei der Kombination von hohen Coffein- und hohen Scillarendosen wird eine Sauerstoffzehrung gefunden, die über das Mittel der Sauerstoffwerte der beiden Verbindungen für sich hinausgeht. Es sind dies die höchsten Sauerstoffwerte, die überhaupt beim Muskel zur Beobachtung kommen.

Versuchsserie IV:

Versuche am Muskel.

Lassen wir Skelettmuskel in einer Glykogenlösung atmen, so verschieben sich die Verhältnisse etwas gegenüber den Versuchen ohne Glykogenzusatz.

Aus Tabelle 11 und 12 geht hervor, daß die Hemmung der Sauerstoffaufnahme auch hier bei einer Coffeinkonzentration von 1.10^{-7} ihr Maximum hat. Die Hemmung ist erheblich stärker als in den Versuchen ohne Glykogenzusatz (Tabelle 8). Die Scillarenversuche verlaufen mit und ohne Glykogen gleich. Die Hemmung durch niedrige Konzentrationen ist gerade eben angedeutet, die Steigerung der Sauerstoffaufnahme bei der höchsten Konzentration dagegen sehr stark.

Bei kombinierter Anwendung der beiden Gifte sehen wir die höchsten Sauerstoffwerte bei der Kombination von 2.10^{-8} Scillaren und 1.10^{-5} Coffein (Tabelle 11), ferner von 1.10^{-7} Coffein und 2.10^{-7} Scillaren. Die Steigerungen gegenüber dem Kontrollversuch betragen über 40 %, während jede Verbindung für sich die Oxydation hemmt. Eine Verschlechterung der Muskelatmung tritt bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Herzmittel niemals auf, wie auch immer die Kombination gewählt wird. Der Skelettmuskel verhält sich hier also anders als der Herzmuskel und entspricht in seiner Reaktionsweise auf Gifte vollkommen der Leber.

Tabelle 11

Muskel (Rind): Glykogenzusatz

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und Std.	O_2: % vom Kontrollversuch	
		(gefunden)	(theoretisch)
Kontrollversuch	300	100	—
Coffein 1.10^{-8}	268	90	—
1.10^{-7}	214	72	—
1.10^{-6}	254	85	—
1.10^{-5}	270	90	—
1.10^{-4}	400	133	—
1.10^{-3}	350	117	—
Kontrollversuch	214	100	100
Scillaren 2.10^{-8}	182	85	—
" + Coffein 1.10^{-8}	232	108	88
" + " 1.10^{-7}	216	101	79
" + " 1.10^{-6}	246	115	85
" + " 1.10^{-5}	306	143	88
" + " 1.10^{-4}	284	133	109
Kontrollversuch	310	100	100
Scillaren 2.10^{-6}	368	119	—
" + Coffein 1.10^{-8}	314	101	105
" + " 1.10^{-7}	312	100	96
" + " 1.10^{-6}	344	111	102
" + " 1.10^{-5}	376	121	105
" + " 1.10^{-4}	364	117	126

Tabelle 12

Muskel (Rind): Glykogenzusatz

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g und Std.	0_2: % vom Kontrollversuch	
		(gefunden)	(theoretisch)
Kontrollversuch	192	100	—
Scillaren 2.10^{-10}	194	101	—
2.10^{-9}	180	94	—
2.10^{-8}	184	96	—
2.10^{-7}	190	99	—
2.10^{-6}	262	136	—
Kontrollversuch	164	100	100
Coffein 1.10^{-7}	142	87	—
" + Scillaren 2.10^{-10}	166	101	94
" + " 2.10^{-9}	149	91	91
" + " 2.10^{-8}	200	122	92
" + " 2.10^{-7}	241	147	93
" + " 2.10^{-6}	206	126	112
Kontrollversuch	201	100	100
Coffein 1.10^{-4}	252	126	—
" + Scillaren 2.10^{-10}	202	100	114
" + " 2.10^{-9}	196	98	110
" + " 2.10^{-8}	200	100	111
" + " 2.10^{-7}	267	133	113
" + " 2.10^{-6}	250	124	131

Zusammenfassung.

Es wurde das Zusammenwirken von Coffein und Scillaren auf die Sauerstoffzehrung überlebenden Gewebes geprüft, und zwar auf die Muskelatmung, Leberatmung, die Oxydation der Glukose durch Herzmuskel und den Glykogenabbau durch Skelettmuskel. Das Coffein und Scillaren hemmen in niedrigen Konzentrationen die Oxydationsvorgänge in der Zelle und steigern sie in höheren Konzentrationen. Die maximale Hemmung tritt bei Coffein bei der Konzentration 1.10^{-7} und bei Scillaren bei der Konzentration 2.10^{-8} auf, die stärkste Steigerung bei Coffein bei der Konzentration 1.10^{-4} und Scillaren 2.10^{-6}. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Gifte wird die hemmende Wirkung des Coffeins bzw. Scillarens durch Scillaren bzw. Coffein nicht nur vollkommen aufgehoben, sondern sogar in eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme umgewandelt. Hohe Gaben beider Stoffe für sich allein regen die Gewebsatmung stark an. Wirken aber die hohen Konzentrationen des einen mit einer starken Verdünnung des anderen gleichzeitig ein, so kommt es nicht nur zu einer Unterdrückung der Oxydationssteigerung, sondern darüber hinaus — besonders am Zuckerabbau durch Herzmuskel — zu einer Hemmung des Sauerstoffverbrauchs gegenüber dem Kontrollversuch. Beim Zusammenwirken von hohen Coffein- und hohen Scillarengaben wird die oxydationssteigernde Wirkung der Stoffe bei Glukoseabbau durch Herzmuskel nicht weiter gefördert, wohl aber bei den Oxydationsvorgängen in der Leber und im Skelettmuskel.

Die Arbeit brachte den Nachweis, daß aus den Einzelwirkungen zweier Stoffe nichts über ihre Kombinationswirkung ausgesagt werden darf. Selbst wenn von zwei Giften jedes für sich die Gewebsatmung verschlechtert, so können trotzdem beide Gifte zusammen die Oxydationsvorgänge steigern, wie das in unserem Falle für schwache Gaben von Scillaren und Coffein der Fall ist. Die höchsten Sauerstoffwerte treten bei der Kombination von Coffein und Scillaren in den Konzentrationen auf, die sich bei der therapeutischen Anwendung beim Menschen errechnen lassen.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. W. Haarmann für die freundliche Überlassung des Themas und für die Unterstützung beim Anfertigen der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 21. 12. 09 in Bischwitz ü/Oder (Schles.) geboren. Seit Ostern 1916 besuchte ich die Schule. Ostern 1930 bestand ich an der Oberrealschule Sonneberg/Thür. das Abitur. Ostern 1931 begann ich in Münster das Studium der Zahnheilkunde, legte nach drei Semestern dort die zahnärztliche Vorprüfung ab, und nach weiteren vier Semestern in Innsbruck und Münster machte ich nach Abschluß des siebenten Semesters das zahnärztliche Staatsexamen.

Margot Krüger.